



HAL
open science

Influence de l'inflammation associée à un épisode infectieux aigu sur la métabolisation des médicaments substrats des cytochromes P450

Anaëlle Chavant

► **To cite this version:**

Anaëlle Chavant. Influence de l'inflammation associée à un épisode infectieux aigu sur la métabolisation des médicaments substrats des cytochromes P450. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02955725

HAL Id: dumas-02955725

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02955725v1>

Submitted on 2 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**INFLUENCE DE L'INFLAMMATION ASSOCIEE A UN EPISODE
INFECTIEUX AIGU SUR LA METABOLISATION DES MEDICAMENTS
SUBSTRATS DES CYTOCHROMES P450**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anaëlle CHAVANT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 23/09/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le professeur RIBUOT Christophe

Membres :

Mme. le professeur STANKE-LABESQUE Françoise (directrice de thèse)

M. le docteur FONROSE Xavier

M. le docteur ROUSTIT Mathieu

M. le docteur JOUVE Thomas

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

Aux membres du jury,

À Monsieur le professeur Christophe Ribuot, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et pour l'intérêt porté à ce travail.

À Madame le professeur Françoise Stanke-Labesque, qui m'a accueilli dans son service et a accepté de m'encadrer dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre disponibilité.

À Monsieur le docteur Thomas Jouve, de me faire l'honneur de juger ce travail et d'apporter une expertise clinique.

À monsieur le docteur Mathieu Roustit, de me faire l'honneur de juger ce travail.

À monsieur le docteur Xavier Fonrose, de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour tout le temps accordé à nous transmettre un peu de ton immense savoir, mais aussi le temps passé à essayer de m'inculquer l'art du data management, et surtout de m'avoir transmis l'intérêt de la discipline. Merci aussi pour les précieux conseils culinaires et de grand sage des montagnes glissés entre deux séances de « torture informatique » pour maintenir la motivation.

À toutes les personnes que j'ai rencontrées pendant mon internat et qui ont contribué à ma formation, et plus particulièrement à toute l'équipe du laboratoire de Pharmacologie. Aux techniciens pour votre aide, et pour l'ambiance agréable du service. Aux biologistes pour toute votre bienveillance.

À ma famille,

À mes parents pour leur soutien et leur dévouement durant ces longues années d'étude.

À ma sœur, sur qui je peux toujours compter, et sans qui je n'aurais même pas passé la première année, merci pour cette aide inconditionnelle.

À mon parrain et Daniela qui ont toujours été là dans les grandes étapes. Merci pour ta relecture, et tes conseils.

À mes amis,

À mes chères co-internes, surtout le bureau du R2, d'un grand soutien pendant cette période de thèse (Quentin, Aurélie, Tristan, Fanny, Caro et Léa), et tous les autres pour les bons moments passés durant notre internat (Axelle, Capucine, Charlotte, Léa, Vincent, Simon, Claire, Marie, Benjamin...).

À tous ceux que j'ai rencontrés en venant faire mon internat à Grenoble, mes colocs, Laura et Olivier, et aussi Caro, Théo, Marion... que j'espère garder comme amis encore longtemps.

Aux pharmaciennes de la fac de Lyon avec qui j'ai passé de belles années d'études et de rigolade. Mention spéciale pour mon binôme de TP, Marie-Anne, qui a dû faire avec ma maladresse pendant plusieurs années, et pour ma Laulau, merci pour ta bonne humeur constante même pendant ces dures périodes de révision passées ensemble.

A ceux qui me supportent depuis bien des années, Lilou, Aurélie, Justin, Toinou, Cam, Thib... Tout simplement pour ce que vous êtes et notre amitié qui perdure au fil des années et des mouvements de chacun.

À mes acolytes de toujours, les « handballeuses », même si pour certaines le handball s'est arrêté, l'amitié a continué, l'esprit d'équipe et le soutien aussi. Merci.

Enfin, à toi Clémentin qui supporte de près mes variations d'humeur et y résiste tant bien que mal. Merci pour ta patience et ton attention.

Table des matières

Liste des figures.....	7
Liste des abréviations.....	8
Introduction	10
Partie 1 : Réponse inflammatoire aiguë associée à une infection	12
1. Généralités	12
2. Cytokines impliquées	13
3. Protéines sériques de l'inflammation	14
Partie 2 : Mécanismes de régulation des cytochromes P450 induits par l'inflammation	16
1. Régulation transcriptionnelle.....	16
2. Dégradation dépendante de l'oxyde nitrique (NO)	21
3. Modifications épigénétiques.....	23
Partie 3 : Impact de l'inflammation liée à un épisode infectieux aigu sur la pharmacocinétique des médicaments substrats des cytochromes P450 et à marge thérapeutique étroite : conséquences clinico-biologiques.....	27
1. Antifongiques	27
2. Psychotropes et autres médicaments du SNC	30
3. Immunosuppresseurs.....	33
4. Autres.....	35
Partie 4 : Exemples observés dans le cadre de la pandémie de COVID-19.....	36
1. COVID 19 et inflammation	36
2. Lopinavir.....	37
3. Immunosuppresseurs.....	38
4. Midazolam.....	41
5. Anticoagulants oraux directs (AOD).....	41
6. Neuroleptiques.....	42
Conclusion générale	43
Références.....	47

Liste des figures

- Figure 1** schéma résumé du mécanisme inhibiteur de l'inflammation sur l'activité des cytochromes P450 , entraînant une surexposition aux médicaments à marge thérapeutique étroite substrats de ces enzymes 25
- Figure 2** Evolution dans le temps des concentrations résiduelles de voriconazole, des concentrations ajustées sur la dose de voriconazole et des concentrations plasmatiques de CRP 29
- Figure 3** Evolution dans le temps des concentrations de midazolam et son principal métabolite, l'hydroxy-midazolam, et des concentrations plasmatiques de CRP 33
- Figure 4** Evolution dans le temps des concentrations résiduelles et des concentrations ajustées sur la dose d'évérolimus et de tacrolimus, ainsi que des concentrations plasmatiques de CRP et de l'hématocrite 40

Liste des abréviations

ACE2 = enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN = acide désoxyribonucléique

AGP = α 1-glycoprotéine

AhR = Aryl hydrocarbon receptor

APP = acute phase protein

ARNm = acide ribonucléique messenger

AT1R = récepteur à l'angiotensine de type 1

CAR = constitutive androstane receptor

CD = cluster differentiation

C/EBP = CCAAT/enhancer binding protein

C/EBP β -LIP = CCAAT/enhancer binding protein β - lacking transactivation activity

C/EBP β -LAP=

COVID-19 = coronavirus disease 2019

COX-2 = cyclo-oxygénase type 2

CRP = protein C réactive

DAMP = damage associated molecular pattern

DPYD = dihydropyrimidine deshydrogénase

ERK = extracellular regulated kinase

ERMBT = erythromycin breath test

FXR = farnesoid X receptor

HNF = hepatic nuclear factor

IFN = interferon

IL = interleukine

JAK = janus kinase

iNOS = oxyde nitrique synthase inductible

LPB= LPS binding protein

LPS = lipopolysaccharide

LTA= acide lipoteichoïque

LXR = liver X receptor

MAPK = mitogen activated protein kinase

MiRNA = micro acide ribonucléique

NF-kB = nuclear factor-kappa B

NADPH = Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NO = oxyde nitrique

PAMP= pathogen associated molecular pattern

PgP = glycoprotéine P

PI3K = phosphatidyl-inositol-3-kinase

PPAR α = peroxisome proliferator activated receptor-alpha

PRR = pattern recognition receptor

PXR = pregnane X receptor

RXR = retinoid X receptor

SAA = serum amyloide A

SARS-COV-2 = coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigüe sévère de type 2

SHP2 = SH2-domaine containing phosphatase 2

STAT = signal transducer and activator of transcription

STP = suivi thérapeutique pharmacologique

TGF = transforming growth factor

TLR = toll like receptor

TNF α = tumor necrosis factor alpha

VDR = vitamin D receptor

VIH = virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Un certain nombre de médicaments font l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La surveillance des concentrations sanguines ou plasmatiques s'avère, en effet, très utile pour les médicaments dits à « marge thérapeutique étroite » dont les seuils d'efficacité et de toxicité sont proches, et qui présentent une grande variabilité inter et intra individuelle de leurs concentrations circulantes.

Afin de personnaliser et d'optimiser la posologie des traitements, il est important d'identifier les facteurs de variabilité pharmacocinétique pour mieux comprendre la variabilité d'exposition aux médicaments car celle-ci est multifactorielle. Elle peut dépendre en effet de facteurs environnementaux (interactions alimentaires), de contextes pathologiques (malabsorption intestinale, vomissements, infection, insuffisance rénale ou hépatique) ou des caractéristiques propres du patient (pharmacogénétique, âge).

La pharmacogénétique permet l'identification de polymorphismes des gènes codant les enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, et qui pourraient être responsables de modifications pharmacocinétiques. La détermination du génotype permet ainsi de prédire le phénotype des patients et de proposer une adaptation personnalisée des doses ou bien de contre-indiquer un médicament (abacavir et HLA-B*5701, fluoropyrimidine et dihydropyrimidine déshydrogénase). Cependant, des discordances entre génotype et phénotype ont été observées. Une étude réalisée sur 114 donneurs de foie a montré que le phénotype du cytochrome 2C19 est correctement prédit par les données génotypiques dans seulement 40 % des cas [1].

L'inflammation est un facteur majeur de la variabilité pharmacocinétique [2]. L'influence des cytokines inflammatoires sur la modulation de l'activité des enzymes et transporteurs impliqués dans la résorption et métabolisation des médicaments a récemment été décrite [2]. De plus,

l'inflammation est associée à des modifications protéiques importantes ayant une répercussion sur la liaison des médicaments aux protéines circulantes.

Ce travail se focalise sur l'impact de l'inflammation aiguë dans un contexte infectieux sur la biotransformation des médicaments et leur liaison aux protéines plasmatiques. En reprenant les mécanismes impliqués dans la réaction inflammatoire, nous détaillons l'impact de l'inflammation sur les enzymes impliquées dans la métabolisation des médicaments ainsi que les conséquences clinico-biologiques qui en découlent. Enfin, des exemples de variations d'exposition en médicaments à marge thérapeutique étroite observés dans le cadre d'épisodes infectieux et notamment lors de la récente pandémie d'infections au coronavirus de type 2 du syndrome respiratoire aiguë sévère (SARS-CoV-2) sont présentés.

Partie 1 : Réponse inflammatoire aigüe associée à une infection

1. Généralités

La réaction inflammatoire est une réponse physiologique, rapide et complexe de protection de l'organisme face à une infection, un traumatisme thermique ou mécanique, une ischémie ou un processus néoplasique. C'est une composante de la réponse immune innée non spécifique. L'inflammation permet à l'organisme de lutter contre les agressions - notamment infectieuses-, mais peut également devenir délétère lorsqu'elle est excessive et non régulée, via la libération massive de cytokines pro-inflammatoires [3], comme dans le cas de l'infection au SARS-CoV-2 responsable de la pandémie mondiale de coronavirus disease 2019 (COVID-19). Cette inflammation est induite par l'interaction de signaux de stress endogènes (*damage associated molecular patterns*, DAMP) ou de structures présentes sur les agents pathogènes (*pathogen associated molecular patterns*, PAMP) avec les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, pattern recognition receptors (PRR) tels que les *toll like receptors* (TLR) exprimés par certaines cellules de l'immunité, principalement les monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques [4].

Lors d'une infection bactérienne, l'interaction entre le complexe constitué d'un lipopolysaccharide de la paroi bactérienne (LPS) associé à une protéine de liaison, la LPS binding protein (LBP) et le CD14, corécepteur du Toll Like Receptor 4 (TLR4) exprimé à la surface des monocytes et macrophages, engendre l'activation de ces cellules impliquées dans l'immunité naturelle puis le recrutement d'autres cellules immunitaires telles que les lymphocytes [5-6]. Cette activation cellulaire aboutit à la synthèse de nombreux médiateurs : radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (peroxyde, oxyde nitrique), dérivés des lipides (prostaglandine E₂, thromboxane A₂, facteur d'activation des plaquettes), de nombreuses protéines régulatrices notamment les cytokines (TNF- α ,

IL-1, IFN...) et un ensemble de protéines plasmatiques désigné sous le nom de protéines de la phase aiguë (*acute phase protein, APP*) sécrétées principalement par les hépatocytes [7-8].

La libération de facteurs chimiotactiques et l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules sanguines ou sur les surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire) permettent le recrutement et la migration de différents types de cellules au sein du foyer inflammatoire. Les cellules recrutées dans les tissus cibles interagissent localement avec les différents médiateurs libérés dans le foyer de la réaction. L'activation des cellules recrutées entraîne la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α qui favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire [9-10].

Trois systèmes enzymatiques dépendant de l'oxygène sont également impliqués dans les mécanismes de défense contre les micro-organismes : la NADPH-oxydase des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles générant des dérivés réactifs de l'oxygène, le système peroxydase, et la voie de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) qui, activée par les cytokines pro-inflammatoires, contribue à l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO).

2. Cytokines impliquées

Suite aux stimulations cellulaires, la libération de cytokines déclenche des processus inflammatoires et entretient la réponse inflammatoire. Cette dernière est utile pour lutter contre une infection mais peut également s'avérer délétère lorsque la production de cytokines est excessive, comme c'est le cas au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 [3].

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme médiateurs intercellulaires en se liant à des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface de cellules cibles variées, régulant ainsi leurs fonctions [11]. La diversité de sources et de cibles et leurs nombreuses interactions permettent de parler de réseau de cytokines. La majorité des cytokines sont

multifonctionnelles et présentent des effets pléiotropiques, provoquant une réponse de différents types cellulaires [12]. De plus, certaines cytokines peuvent présenter une redondance fonctionnelle qui s'explique par le partage de sous-unités réceptrices et de voies de signalisation et de transcription [13]. L'IL-6, l'IL-1 β et le TNF- α sont les principales cytokines de la réponse inflammatoire. L'IL-6 joue un rôle majeur dans la stimulation de la synthèse des APP par les hépatocytes [14]. Le TNF- α et l'IL-1 β sont produits plus précocement que l'IL-6 et peuvent stimuler directement sa synthèse [15] par les fibroblastes.

L'IL-6 entraîne l'activation des protéines kinases de la famille Janus Kinases (JAK) qui aboutit à l'activation des facteurs de transcriptions STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Elle active également la cascade des protéines kinases activée par les mitogènes (MAPK), les kinases 1 et 2 à régulation extracellulaire (ERK1/2) et la cascade de la phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K) [16].

La liaison de l'IL-1 β à ses récepteurs entraîne l'activation des MAPK et de NF- κ B activant la transcription de nombreuses cytokines, notamment l'IL-6, mais aussi des chémokines et des enzymes telles que la cyclo-oxygénase 2 (COX2) et de l'iNOS [17].

Le TNF- α est également capable d'induire la iNOS et la COX-2, et la synthèse de nombreuses molécules d'adhésion et de cytokines, notamment via l'activation de la voie de NF- κ B.

3. Protéines sériques de l'inflammation

La réaction inflammatoire en réponse à des agents pathogènes entraîne une modification importante des concentrations des APP. Les cytokines pro-inflammatoires sont en effet responsables de l'induction des APP, mais également de la répression d'autres protéines tels que l'albumine, la transferrine ou encore des enzymes de phase I et II et des transporteurs hépatiques, comme cela est décrit plus loin [18].

Parmi les APP, la protéine C réactive (CRP) et la protéine sérum amyloïde A (SAA) présentent une augmentation des concentrations sériques jusqu'à 1000 fois la normale dans un délai rapide (6 à 12h). L'haptoglobine, l'alpha-1-antichymotrypsine, l'alpha-1-antitrypsine, l'orosomucoïde, des fragments C3 du complément et du fibrinogène présentent une amplitude de variation de 200 à 400 fois la normale dans un délai de 12 heures. Ces APP sont utilisées en pratique clinique pour évaluer le degré d'inflammation et orienter le diagnostic [18,19,20]. Ces modifications des APP vont potentiellement impacter la liaison des médicaments, notamment ceux ayant une forte affinité pour l'orosomucoïde ou l'albumine par exemple, et donc contribuer à la variabilité pharmacocinétique dans un contexte inflammatoire.

Partie 2 : Mécanismes de régulation des cytochromes P450 induits par l'inflammation

L'expression génique des cytochromes P450 est régulée par l'activation de plusieurs récepteurs nucléaires tels que le pregnane X receptor (PXR), le constitutive androstane receptor (CAR) et l'Aryl hydrocarbon receptor (AhR) ce qui est d'ailleurs à l'origine de certaines interactions médicamenteuses [21]. Plusieurs facteurs de transcriptions entrent en jeu dans la régulation de la transcription basale de nombreux cytochromes P450 dont les hepatic nuclear factors (HNF).

La régulation des cytochromes P450 par l'inflammation a fait l'objet de nombreuses études sur différents modèles expérimentaux animaux, les plus étudiés correspondant à l'administration d'endotoxines bactériennes, les lipopolysaccharides (LPS), à des modèles murins. Dans ces modèles, la plupart des cytochromes P450 font l'objet d'une régulation négative même si certains cytochromes P450 ne sont pas affectés ou peuvent même être induits.

Trois mécanismes principaux avec des cinétiques différentes ont été proposés pour expliquer la régulation négative des cytochromes P450 en réponse à des signaux inflammatoires.

1. Régulation transcriptionnelle

Les principaux mécanismes de régulation négative des cytochromes P450 au niveau hépatique ont lieu au niveau transcriptionnel [22]. Ces mécanismes sont complexes, variés et interdépendants.

L'inflammation induite chez la souris par l'injection de LPS entraîne une diminution significative de l'expression des ARNm de nombreux cytochromes P450, tels que les cytochromes P450 3A11, 2C29, 2C55 et 1A2 [21]. La cinétique de cet effet concorde avec un mécanisme de régulation transcriptionnel. En effet, chez des souris infectées par voie orale par *Citrobacter rodentium* (équivalent chez les rongeurs d'une infection humaine à *Escherichia coli* entéropathogène), la

diminution de l'expression des cytochromes P450 atteint son maximum 7 à 10 jours après l'infection et revient à son niveau basal 15 à 24 jours après [23].

La diminution des ARNm des cytochromes P450 a également été observée sur des modèles animaux d'infections parasitaires par *Schistosoma mansoni* ou *Plasmodium* [24-25].

L'inhibition de la transcription des cytochromes P450 entraîne une diminution de l'expression protéique des cytochromes P450 et de leurs activités. L'expression protéique des cytochromes P450 est ainsi diminuée de 20 à 60 % lors d'une infection à *Plasmodium* [25] ; tandis que l'activité du CYP3A était diminuée chez la souris exposée au LPS, en corrélation avec le niveau d'ARNm de CYP3A11 [21]. En revanche, l'inhibition de l'expression et de l'activité des cytochromes P450 1A2 et 2B5 ne se produit que pour des concentrations en LPS qui induisent une augmentation des cytokines inflammatoires sériques [26-27]. En effet, une corrélation entre l'augmentation des taux d'ARNm des cytokines tel que l'IL1- β , l'IL-6, TNF- α et IFN- γ et la diminution d'expression des cytochromes P450 a été mise en évidence sur des souris infectées par *C. rodentium* [28], *Plasmodium* [25] ou des souris traitées par LPS [21].

Ces données mettent en évidence le rôle central des cytokines dans la régulation négative des cytochromes P450 au cours d'un épisode inflammatoire aigu, et plus particulièrement le rôle prédominant de l'IL-6 sur le cytochrome 3A4 [22,29]. En effet, on observe sur des hépatocytes humains en culture une nette diminution des ARNm des cytochromes P450, ainsi que de leurs activités en présence d'IL-6 en concentrations supra-physiologiques [30]. De plus, ces effets sont inhibés lors de l'utilisation d'anticorps anti-IL-6 [30]. Une étude portant sur l'expression génique de 83 cytochromes P450 dans des hépatocytes humains a mis en évidence une régulation négative de la plupart de ces gènes par l'IL-6, avec en particulier des niveaux d'ARNm réduits pour les cytochromes P450 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 3A7, et 7A1 après 24 heures d'exposition à l'IL-6, associée à une diminution de l'activité d'au moins 50 % des cytochromes P450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 3A4 [31].

Concernant le TNF- α , son implication dans la régulation négative de certains cytochromes P450 a été constaté par l'utilisation d'anticorps monoclonal anti-TNF- α ou la délétion du gène codant le TNF- α entraînant un blocage sélectif de la régulation négative des ARNm des CYP3A11 et 3A25 [32-33]. Cependant, un effet inducteur du TNF- α a aussi été rapporté sur les cytochromes P450 2A4 et 2A5, induction bloquée par l'utilisation d'un d'anticorps anti TNF- α [33-34].

L'IFN- γ joue également un rôle dans la réduction de l'expression et de l'activité du cytochromes P450 3A4. Une corrélation négative entre la production d'IFN- γ induite par un vaccin antigrippal et l'activité du 3A4 évaluée par le test respiratoire à l'érythromycine a été démontrée [35-36]. Au cours d'une étude sur des hépatocytes humains, l'IL-6 a entraîné une régulation négative des ARNm des cytochromes P450 2B6 et 2C, alors que l'IFN- γ et le TGF- β n'avait d'impact respectivement que sur les cytochromes P450 2B6 et 2C9 et 2C19 [37]. L'existence d'un rôle distinct sur la régulation négative des cytochromes P450 de l'IL-6 et de l'IFN- γ a également été mise en évidence sur un modèle d'infection à *C. rodentium* [38]. Ces résultats soulignent que les cytokines ont des effets spécifiques sur les différents cytochromes P450 qui sont régulés de manière indépendante et variable selon les modèles d'infections et d'inflammation, dans lesquels le profil des cytokines, leur cinétique et les sources cellulaires de cytokines sont différents.

L'IL-6 et l'IFN- γ ne sont pas les médiateurs uniques impliqués dans la régulation négative des cytochromes P450 par l'inflammation. Une étude menée sur des souris déficientes en IL-6 et en IFN- γ a ainsi mis en évidence une diminution de l'expression des cytochromes P450 lors de l'infection à *C. rodentium* [38]. De manière similaire, la régulation négative des cytochromes P450 en réponse à l'administration de LPS étant maintenue dans différents modèles murins pour lesquels différentes cytokines ou récepteurs de cytokines étaient délétés [39-40]. A la différence de l'inflammation bactérienne induite par le LPS où la répression des cytochromes P450 résulte de l'action de l'IL-6 et d'autres cytokines [39], l'IL-6 demeure un médiateur indispensable dans la régulation négative des cytochromes P450 associée à l'inflammation aseptique (induite par la

térébenthine) [39]. Ces résultats suggèrent fortement la possibilité d'une redondance fonctionnelle des cytokines dans le modèle d'inflammation induit par le LPS.

La régulation de l'expression génique des cytochromes P450 est, de manière générale, assurée par plusieurs récepteurs nucléaires, les récepteurs CAR et PXR étant particulièrement impliqués dans l'expression hépatique des cytochromes P450 [41-42]. Les changements d'activité et/ou d'expression hépatiques de ces facteurs de transcription au cours de la phase aiguë de l'inflammation ont bien été documentés [43]. Ainsi, une expression diminuée des récepteurs nucléaires FXR, CAR, RXR α , PXR et LXR α [25] a été observée dans plusieurs modèles expérimentaux d'infections, avec notamment une diminution de plus de 50 % des niveaux d'ARNm de CAR, RXR et PXR [24], mais aussi dans des hépatocytes humains stimulés par l'IL-6 [44]. Or, RXR fonctionne comme partenaire d'hétérodimérisation nécessaire à plusieurs récepteurs nucléaires régulant le métabolisme des médicaments. Il existe une association entre la réduction de l'expression des cytochromes P450 durant la phase aiguë de l'inflammation et le niveau de répression des ARNm des récepteurs nucléaires hormonaux dont, RXR. Chez des souris exposées au LPS, la diminution des ARNm des cytochromes P450 2B et 3A était associée à la diminution des ARNm de CAR et PXR [45].

La diminution de l'expression génique des cytochromes P450 en réponse au LPS est comparable chez des souris sauvages et des souris invalidées de PXR [42,46]. Ces données prouvent donc que PXR n'est pas essentiel dans la régulation négative des cytochromes P450 dans le modèle d'inflammation induite par le LPS. Dans ce sens, l'étude de Sachdeva et al. a rapporté que la dose de LPS nécessaire à l'inhibition du cytochrome 3A était plus importante que celle nécessaire à l'inhibition des récepteurs nucléaires tels que PXR [47], suggérant, là encore, la présence d'autres protagonistes dans la répression des cytochromes P450. En revanche, la régulation négative des cytochromes P450 par l'IL-6 n'est pas observée sur les souris dépourvues de PXR par rapport aux

souris sauvages, suggérant que le PXR joue un rôle prépondérant dans la régulation négative des cytochromes P450 par l'IL-6.

La liaison des cytokines pro-inflammatoires à leurs récepteurs spécifiques entraîne l'activation de la voie du NF- κ B qui contribue également à l'inhibition de la transcription des cytochromes P450 au cours de l'inflammation. L'activation du récepteur AhR entraîne un remodelage de la chromatine sur le promoteur du gène du CYP1A1 activant sa transcription. Or, Tian et al. ont démontré l'implication du NF- κ B dans l'inhibition du gène du CYP1A1 lors de l'exposition au LPS via son interaction inhibitrice avec le récepteur AhR [48]. Le NF- κ B est également capable de se fixer au RXR, inhibant ainsi son hétérodimérisation à d'autres récepteurs nucléaires (PXR, CAR ou PPAR) [49-50]. Enfin, un autre mécanisme d'inhibition des cytochromes P450 impliquant une liaison directe du NF- κ B aux promoteurs des gènes des cytochromes P450 a également été suggéré [50].

Les HNFs possèdent un rôle bien connu dans la régulation de la transcription basale de nombreux gènes des cytochromes P450 en interagissant, par exemple, avec des récepteurs tel que PXR et CAR [51]. Ainsi, leurs expressions ou activités diminuées au cours d'un épisode inflammatoire pourraient fortement contribuer à la répression des cytochromes P450 [22]. Le HNF1 α active les promoteurs des cytochromes P450 2E1 [52] et est impliqué dans leur régulation négative durant l'inflammation [53], HNF3 β joue également un rôle important dans la régulation de la transcription basale du cytochrome 2C11 [54]. Une autre étude a constaté que la liaison à l'ADN des HNF1 α , HNF3 β et HNF4 α était rapidement réduite dans les foies de rats traités par LPS ; le HNF4 α affichant la plus forte diminution [55]. Cependant, l'ampleur de ces changements suggère que la répression des cytochromes P450 est très probablement due aux effets combinés du LPS sur plusieurs HNFs.

Il existe de plus en plus de preuves de l'implication de la voie de signalisation des MAPK dans la régulation négative de l'expression génique des cytochromes P450 via les récepteurs nucléaires sous l'influence de l'IL-6. En effet, les MAPK sont importantes pour la régulation de multiples protéines au sein de complexes de transcription contenant des récepteurs nucléaires, fournissant

ainsi un mécanisme de grande envergure pour la suppression des gènes régulés par les récepteurs nucléaires pendant l'inflammation [56]. La phosphorylation directe des récepteurs nucléaires entrave leurs translocations et leurs capacités de liaison à l'ADN [57-58], mais les MAPK peuvent également jouer un rôle sur le recrutement ou la dissociation des coactivateurs ou corépresseurs qu'elles peuvent phosphoryler [59].

Enfin, les protéines JAK1/2 semblent également jouer un rôle dans la régulation négative des cytochromes P450 par l'IL-6. En effet, le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1/2, inhibe la diminution des taux d'ARNm des cytochromes P450 1A2, 2B6 et 3A4 induite par l'IL-6 dans des hépatocytes humains (hépatocytes humains primaires et lignée HepaRG), permettant une restauration de leurs activités [60].

2. Dégradation dépendante de l'oxyde nitrique (NO)

En réponse à la stimulation inflammatoire, la production hépatique de NO est augmentée, du fait notamment de l'induction de l'iNOS. Le stress oxydatif peut également contribuer à l'inhibition précoce de l'activité des cytochromes P450.

Une augmentation de la production de NO simultanée à la diminution de l'activité des cytochromes P450 est observée sur des cultures d'hépatocytes de rat stimulées par l'IL-1 β ou le TNF- α , ce qui n'est pas le cas lors d'une stimulation par l'IL-6 [61].

La régulation négative de plusieurs cytochromes P450 induite par différentes cytokines (TNF- α , IL-1 β et IFN- γ) est amplifiée par l'utilisation d'un agent pharmacologique donneur de NO [61]. De plus, l'inhibition de la iNOS entraîne une atténuation de la répression protéique de ces cytochromes P450 induite par la réaction inflammatoire, sans affecter la diminution de leurs niveaux d'ARNm. Ces données démontrent le rôle du NO dans la régulation négative des cytochromes P450 via un mécanisme d'action post-transcriptionnel [61]. L'étude de Lee et al. rapporte une diminution

protéique de 40 % du cytochrome 3A1 sans diminution des niveaux d'ARNm du cytochrome 3A suite à la stimulation d'hépatocytes de rats par l'IL-6. Cet effet est atténué par l'utilisation d'inhibiteurs de iNOS ainsi que par l'utilisation d'inhibiteurs de protéasome [62-63]. Cependant, d'autres auteurs suggèrent que le NO ne serait pas impliqué dans la diminution de l'expression des ARNm et des taux protéiques de certains cytochromes P450 (2E, 3A) mais aurait un rôle dans la diminution de leurs activités catalytiques [64].

L'utilisation de traitements antioxydants et d'inhibiteurs de xanthine et NADPH oxydases a également entraîné l'inhibition de la régulation négative du cytochrome 3A11 au niveau génique et de l'activité catalytique dans un modèle d'inflammation au LPS [65-66].

Les modifications protéiques post-traductionnelles telles que la nitration et nitrosylation des cystéines ou tyrosines par le NO et les espèces azotées réactives peuvent entraîner une inactivation réversible des cytochromes P450 [26]. De plus, la nitrosylation des cytochromes P450 3A1 et 2B1 pourrait engendrer une reconnaissance de ces cytochromes P450 par des ubiquitines ligases spécifiques entraînant *in fine* une dégradation de ces cytochromes P450 par le protéasome [63].

La dégradation lysosomale est la principale voie catabolique des cytochromes P450. Or, les inhibiteurs du système lysosomal, de même que les inhibiteurs des protéases cytosoliques ne sont pas capables d'inhiber la dégradation du cytochrome 2C22 [62,67], suggérant que la dégradation des cytochromes P450 dépendante du NO ne dépend pas de la dégradation lysosomale mais d'une autre voie, possiblement celle du protéasome. Une étude plus récente confirme le rôle du NO dans la régulation rapide de l'activité du cytochrome 2B6 par dégradation protéasomique [68].

Ce mécanisme de régulation des cytochromes P450 par le NO se met en place dans un délai précoce, et n'est pas impliqué dans la diminution de l'activité relativement tardive du cytochrome 3A (après 24 heures) car non atténué par l'utilisation d'inhibiteur de NOS [34]. Cette cinétique conforte l'hypothèse de l'implication des mécanismes post-transcriptionnels dans la régulation rapide de l'activité des cytochromes P450 par l'inflammation.

Néanmoins, plusieurs études attribuent au NO un rôle indirect dans la régulation transcriptionnelle des cytochromes P450. Le NO régule la transcription du cytochrome 2D6 en régulant des facteurs de transcription, dont le HNF4 et le NF- κ B, mais aussi des récepteurs nucléaires [69], via notamment la S-nitrosylation de leurs résidus cystéines présents au niveau des domaines de liaisons à l'ADN réduisant ainsi leur capacité de liaison à l'ADN [70].

3. Modifications épigénétiques

Une corrélation entre le niveau de méthylation du gène du cytochrome 11A1 et les concentrations de marqueurs sériques de l'inflammation, tels que la CRP a été mise en évidence chez des patients présentant un épisode maniaque [71].

D'autre part, plusieurs études ont montré que les micro-ARN (miRNAs) pourraient jouer un rôle important dans la régulation post-transcriptionnelle des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments, mais aussi des récepteurs nucléaires [72,73,74]. Des niveaux de miRNAs (miR-21 et mi-R130b) considérablement élevés ont été retrouvés au cours de l'inflammation [75].

La transfection du miR-130b a entraîné une diminution de l'expression de récepteurs nucléaires tels que CAR et FXR et des cytochromes P450 1A1, 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 et 2C19, associée à une réduction d'au moins 30 % de l'activité de tous les cytochromes P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4) [76]. Ces données suggèrent vivement l'implication du miR-130b dans la régulation négative de l'expression des cytochromes P450 lors de l'inflammation. De plus, il a également été démontré que le miR-370-3p entraînait une réduction de l'expression du cytochrome 2D6 tant au niveau génique que protéique, en se liant directement à une séquence située dans la région codant pour la dégradation de l'ARNm du cytochrome 2D6. Une corrélation inverse entre les taux de miR-370-3p et du cytochrome 2D6 a ainsi été observée. La mesure de la stabilité des transcrits du 2D6 a

permis de mettre en évidence que les miR-370-3p agissent en facilitant la dégradation des ARNm du 2D6 avec l'aide de plusieurs protéines multifonctionnelles [77].

En résumé, la plupart des études expérimentales montre une régulation négative des cytochromes P450 1A, 3A, 2C par l'inflammation, et ce via différents mécanismes représentés dans la figure 1. La majorité de ces travaux ayant été menés chez le rongeur pour lesquels les cytochromes P450 sont relativement différents des cytochromes P450 humain [78], ces résultats doivent être mis en parallèle des données humaines.

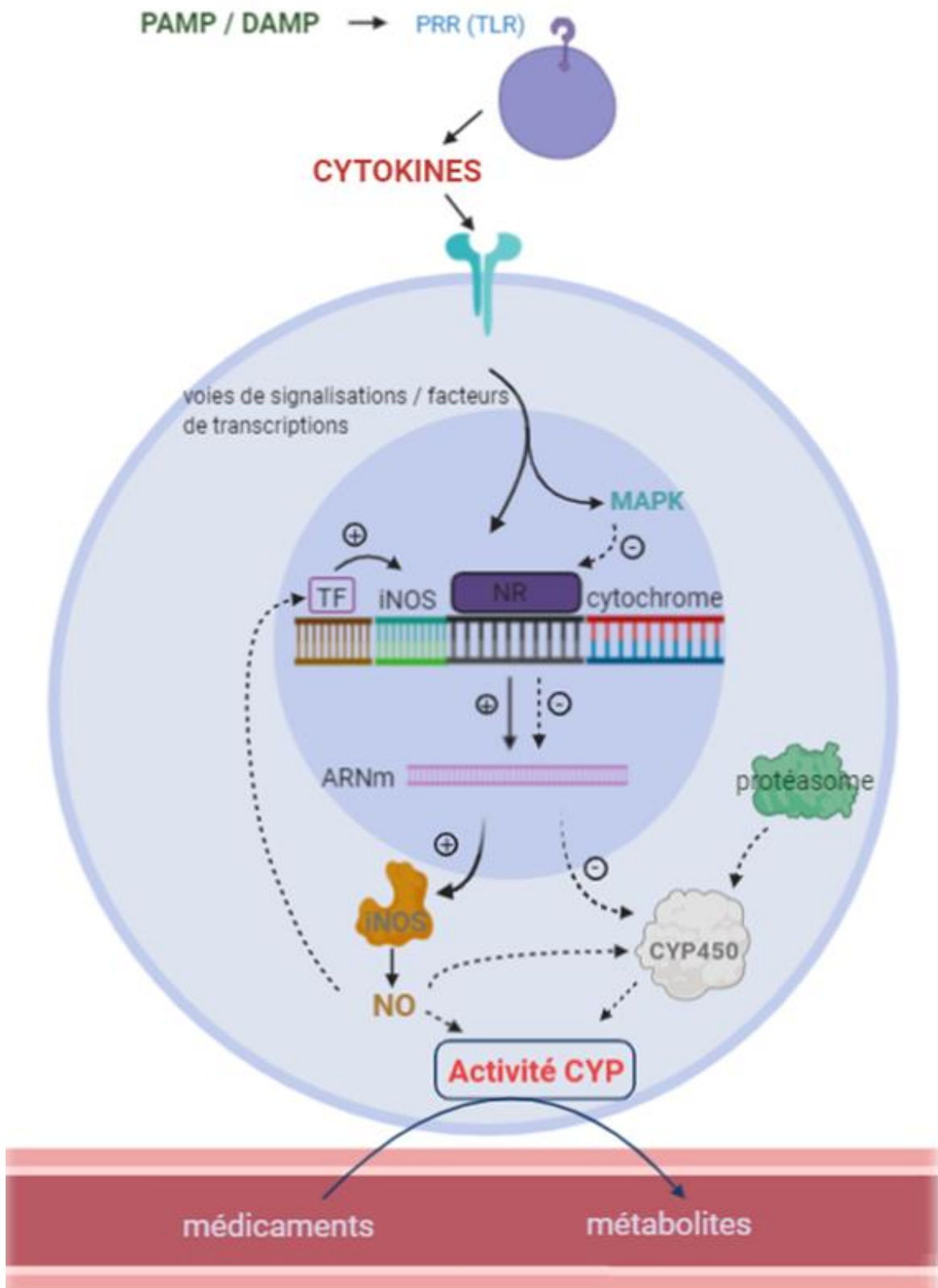


Figure 1 schéma résumé du mécanisme inhibiteur de l'inflammation sur l'activité des enzymes de métabolisation des médicaments, entraînant une surexposition aux médicaments à marge thérapeutique étroite substrats de ces enzymes

Legende :

- = mécanisme d'activation
- ▶ = mécanisme d'inhibition
- PAMP = motif moléculaire associé à l'agent pathogène
- DAMP = motif moléculaire associé aux lésions
- PRR = récepteur de reconnaissance moléculaire
- TLR = toll like récepteur
- TF = facteur de transcription (Nf-kB, HNF)
- iNOS = oxyde nitrique synthase inductive
- NR = récepteur nucléaire (PXR, RXR, CAR)
- MAPK = protéine kinase activée par un mitogène
- ARNm = acide ribonucléotide messenger
- NO = oxyde nitrique
- CYP = cytochrome

Partie 3 : Impact de l'inflammation liée à un épisode infectieux aigu sur la pharmacocinétique des médicaments substrats des cytochromes P450 et à marge thérapeutique étroite : conséquences clinico-biologiques

Près de 80 % des médicaments sont métabolisés par les différentes isoformes des cytochromes P450. La survenue d'une réaction inflammatoire peut entraîner des modifications de leur pharmacocinétique via l'inhibition de leur clairance intrinsèque, ou via une modification de leur liaison aux protéines plasmatiques, pour les médicaments fortement liés. Une modification des concentrations circulantes de forme libre, qui supporte l'activité pharmacologique, ou de forme liée aux protéines plasmatiques est donc attendue pour les médicaments à marge thérapeutique étroite qui font l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique.

1. Antifongiques

Voriconazole, itraconazole et isavuconazole font l'objet de métabolisation par les cytochromes P450 2C19 (voriconazole) et 3A4 (voriconazole, itraconazole et isavuconazole).

De nombreuses études ont mis en évidence une association positive entre les concentrations de CRP et les concentrations résiduelles de voriconazole [79-80], ces deux paramètres évoluant pour un même patient de façon parallèle dans le temps [81]. Une valeur de CRP supérieure à 96 mg/L a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de surdosage en voriconazole (odds ratio de 27) [80]. D'autre part, une augmentation de 0,015 mg/L à 0,021 mg/L de voriconazole est observée pour une augmentation de la CRP de 1 mg/L [82-83]. Cette association entre le niveau d'inflammation et les concentrations de voriconazole résulte probablement d'une diminution du métabolisme du voriconazole par l'inflammation, hypothèse qui a été confirmée par la mise en évidence d'une diminution des concentrations de N-oxyde-voriconazole, métabolite principal du voriconazole, et d'une augmentation du ratio métabolique (voriconazole/N-oxyde-voriconazole) au

cours d'un épisode inflammatoire [84,85,86]. De plus, des corrélations positives entre les concentrations de voriconazole et celles de certaines cytokines inflammatoires notamment les IL-6 et IL-8 [87] et l'IL-18 et le TGF- β 1 (transforming growth factor) [88] ont été rapportées. Un surdosage en voriconazole est susceptible d'entraîner des troubles neurologiques et une dysfonction hépatique (cytolyse/cholestase), d'où l'intérêt de réaliser son STP en prenant en compte le statut inflammatoire du patient pour les éventuelles adaptations posologiques.

La figure 2 illustre le lien entre l'inflammation, évaluée par les concentrations en CRP, et la pharmacocinétique du voriconazole observée chez un patient de 60 ans hospitalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA) pour une rechute de leucémie aigüe myéloïde et qui a présenté une aspergillose pulmonaire invasive. L'évolution dans le temps des concentrations de voriconazole ajustées à la dose et des concentrations de CRP est représentée sur cette figure. La fonction hépatique du patient était conservée et les doses de voriconazole ont été réduites d'un tiers (1200 mg initialement puis 600 et 400 mg) suite au surdosage. La toxicité associée au surdosage n'a pas clairement été établie, mais suite au surdosage, le patient a présenté une insuffisance rénale aigüe et une détresse respiratoire probablement en lien avec le sepsis.

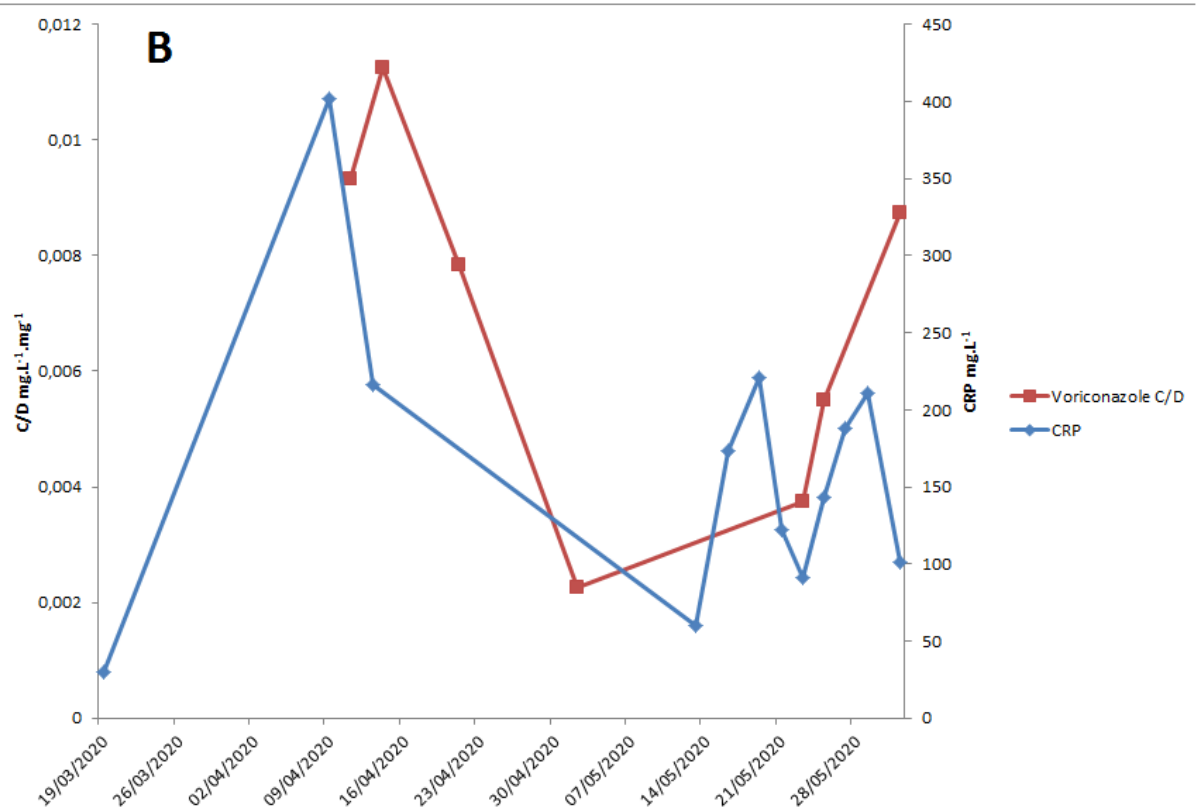
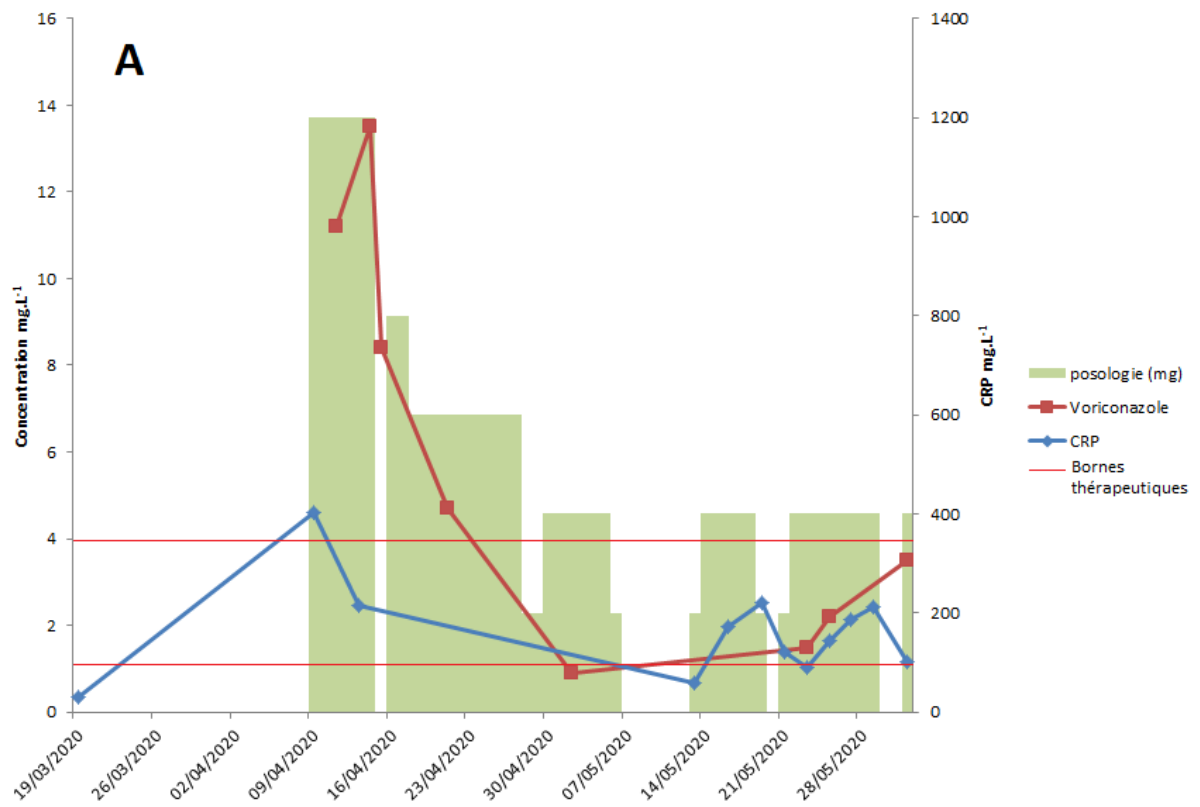


Figure 2 Evolution dans le temps des concentrations résiduelles de voriconazole (A), des concentrations ajustées sur la dose de voriconazole (B) et des concentrations plasmatiques de CRP

A l'inverse, aucune association entre concentration de CRP et concentrations résiduelles de posaconazole ou d'itraconazole n'a été mise en évidence [89,85]. En effet, le posaconazole est métabolisé par l'UDP-glucuronyl transférase 1A4 et dans une moindre mesure par les cytochromes P450. D'autre part, le posaconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine. Des concentrations plus faibles de posaconazole étaient associées à des concentrations en albumine diminuées retrouvées lors de l'inflammation [89]. Il est à noter que, dans ces études, les patients présentaient des concentrations en CRP relativement faibles, en moyenne inférieures à 30 mg/L, et donc un niveau d'inflammation associée assez faible.

2. Psychotropes et autres médicaments du SNC

Les neuroleptiques atypiques tels que la clozapine et la rispéridone sont majoritairement et respectivement métabolisés par les cytochromes P450 1A2 et 2D6.

De nombreux cas ont rapporté des concentrations élevées de clozapine associées le plus souvent à des effets indésirables chez des patients présentant une infection aigüe [90,91,92,93].

Des études évaluant une éventuelle relation entre des concentrations élevées de CRP, et l'augmentation des concentrations en neuroleptiques ont également été réalisées. Les patients avec des concentrations résiduelles plasmatiques de clozapine et rispéridone supérieures aux bornes thérapeutiques, présentaient plus souvent des concentrations de CRP élevées (>10 mg/L) avec une concentration moyenne en CRP significativement plus élevée dans le groupe de patients présentant un surdosage en clozapine ou en rispéridone [94-95]. En revanche, les concentrations en quétiapine, neuroleptique également métabolisé par les cytochromes P450 3A4, n'étaient pas associées aux niveaux de CRP [95]. Ces résultats confirment que les différentes isoformes des cytochromes P450 semblent présenter des sensibilités différentes à la régulation négative par l'inflammation, comme cela a été démontré dans les études expérimentales (cf. partie II). La

plupart de ces études rapportaient des concentrations de CRP légèrement augmentées (de l'ordre de 20 mg/L). Or, l'ampleur de l'inhibition enzymatique semblant dépendre de l'intensité de l'inflammation, des variations encore plus significatives de la pharmacocinétique sont attendues au décours de syndrome inflammatoire de plus grande intensité. Toutefois, il est important de noter que la clozapine et la rispéridone sont très fortement liées aux protéines plasmatiques (95 et 90 % respectivement), notamment à l'orosomucoïde dont la concentration augmente significativement au cours de l'inflammation. La concentration totale de clozapine mesurée augmente donc en parallèle de celle de l'orosomucoïde, du fait d'une augmentation de la concentration de clozapine liée, alors que sa concentration libre, qui est la forme pharmacologiquement active, pourrait n'être que peu ou pas modifiée. Ce mécanisme contribue probablement en très grande partie à la hausse des concentrations totales de clozapine observées au décours de l'inflammation et explique l'absence ou le peu d'effets indésirables rapportés lors de concentrations totales très élevées dans certains cas cliniques [96-97].

Le pérampanel est un antiépileptique de dernière génération, métabolisé principalement par les cytochromes P450 3A4 et lié à 95 % aux protéines plasmatiques. La comparaison de ses concentrations avant et après l'augmentation des concentrations de CRP au-delà de 15 mg/L met en évidence une augmentation des concentrations de pérampanel de 100 %. Cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté en lien avec ces augmentations de concentrations [98]. Les concentrations de forme libre ou liée n'ont pas été investiguées dans cette étude.

Quelques études sur le midazolam, métabolisé essentiellement par le cytochrome 3A4, ont été publiées. Sa clairance est corrélée négativement aux concentrations de CRP, avec une diminution de 65 % pour des valeurs de CRP passant de 10 à 300 mg/L [99-100], et indépendamment de l'albuminémie [99].

Au CHUGA, une patiente de 57 ans hospitalisée en réanimation pour un choc septique sur une agranulocytose fébrile post-chimiothérapie associée à une légionellose nosocomiale et une

pneumopathie bactériémique à *Enterobacter* a présenté un surdosage en midazolam, utilisé pour induire la sédation. La figure 3 présente l'évolution en fonction du temps des concentrations de midazolam et d'hydroxy-midazolam, principal métabolite actif qui est très rapidement glucuronoconjugué, et des concentrations de CRP. Le pic de midazolam suit le pic de CRP, le ratio métabolique (hydroxy-midazolam/midazolam) augmente également avec l'augmentation des concentrations de midazolam. Il varie de 4 à 54 %, ce qui est concordant avec des données de précédentes études [101]. Il est également important de noter l'introduction de voriconazole quatre jours avant le surdosage, qui a aussi eu un impact majeur sur la pharmacocinétique du midazolam, d'autant plus que les concentrations de voriconazole étaient au-dessus des normes thérapeutiques et du seuil de toxicité. D'autre part, les modifications des concentrations sanguines pourraient aussi s'expliquer par le déplacement de la liaison protéique du midazolam qui est, rappelons-le, fortement lié aux protéines plasmatique et particulièrement à l'albumine dont la concentration diminue avec l'inflammation. La concentration libre et active du médicament se retrouve donc augmentée mais en présence de voriconazole et d'une situation inflammatoire, les voies métaboliques d'élimination sont inhibées, entraînant une accumulation et une majoration des effets sédatifs.

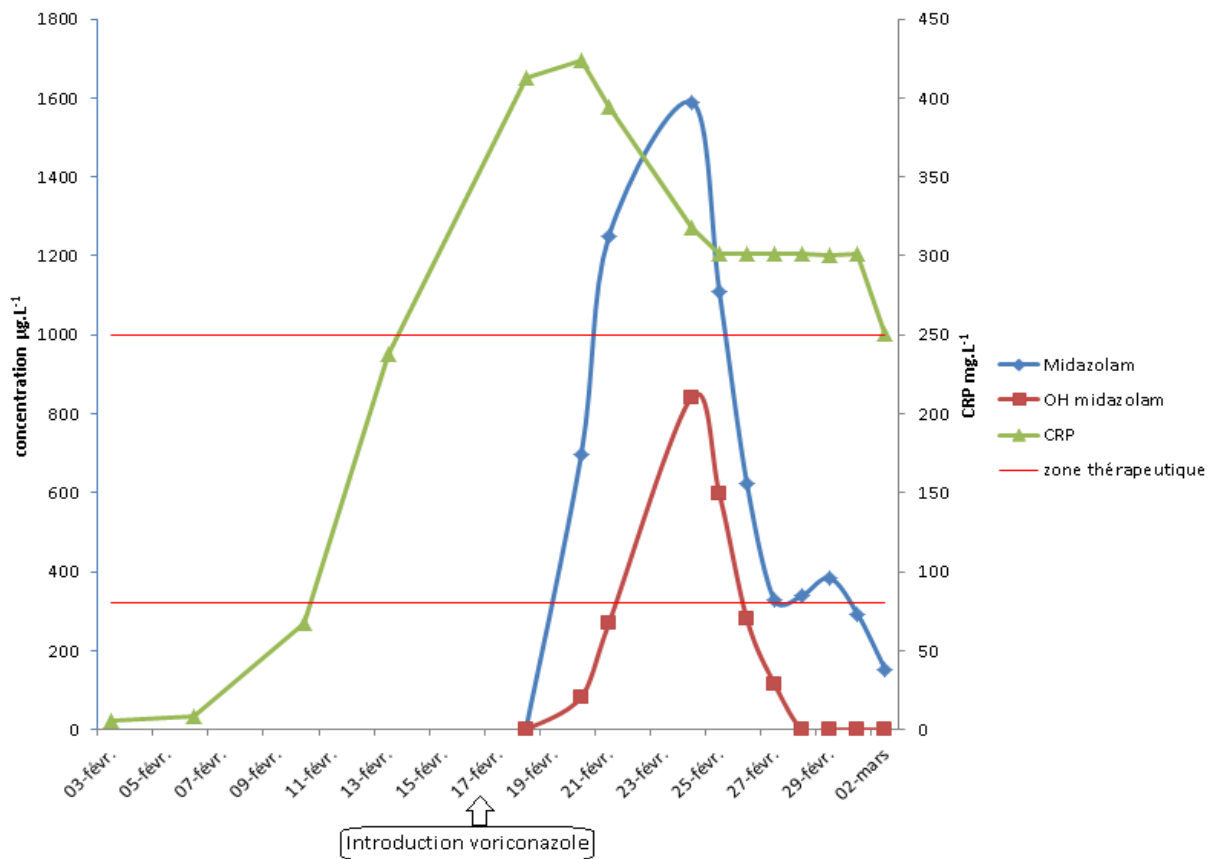


Figure 3 Evolution dans le temps des concentrations de midazolam et son principal métabolite, l'hydroxy-midazolam, et des concentrations plasmatiques de CRP

3. Immunosuppresseurs

Ciclosporine, tacrolimus évérolimus et sirolimus sont majoritairement métabolisés par les cytochromes P450 3A4/5. Chez les patients greffés hépatiques, la survenue d'un événement inflammatoire est identifiée comme source de variabilité de leurs concentrations sanguines [102].

Plusieurs études rapportent une augmentation des concentrations de tacrolimus et de ciclosporine au cours d'un épisode de diarrhée infectieuse [103-104]. Cette augmentation semble liée à l'inhibition des cytochromes P450 3A et de la glycoprotéine P intestinaux et hépatiques [105-106].

Récemment, Bonneville et al. ont mis en évidence des profils d'évolution similaires des concentrations sanguines de tacrolimus ajustées sur la dose et des concentrations plasmatiques de

CRP au cours du suivi longitudinal de deux patients transplantés hépatiques qui ont présenté des infections bactériennes. Une corrélation entre les concentrations résiduelles ajustées sur la dose et les concentrations de CRP a été observée ($r^2=0.78$, $p=0.079$), avec une augmentation des concentrations de CRP qui précédait de quelques jours celle des concentrations de tacrolimus. L'augmentation des concentrations de tacrolimus est survenue indépendamment de l'introduction d'un traitement pouvant modifier la pharmacocinétique de ce médicament. De plus, les patients ne présentaient pas d'autre comorbidité, diarrhée ou dysfonction hépatique [107]. Bien que ces surdosages soient probablement liés à l'inhibition des enzymes hépatiques et transporteurs impliqués dans la pharmacocinétique du tacrolimus, des variations de la distribution intra érythrocytaire ou de la liaison aux protéines plasmatiques ne peuvent être exclues [108].

L'ensemble de ces études souligne l'importance de l'inflammation dans la variabilité des concentrations sanguines de tacrolimus. Or, la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires, d'insuffisance rénale et de complications neurologiques est significativement plus élevée chez les patients présentant une grande variabilité des concentrations sanguines de tacrolimus, et la survie du greffon est plus faible [109].

Chez des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, une augmentation des concentrations de ciclosporine et de ses métabolites a été observée quelques jours après le pic de CRP [110].

Enfin, une étude récente rapporte des concentrations élevées de sirolimus chez trois enfants traités pour une leucémie lymphoïde aigüe qui présentaient des symptômes grippaux [111].

4. Autres

Les premiers cas décrivant le rôle de l'inflammation dans l'altération de la pharmacocinétique des médicaments métabolisés au niveau hépatique concernaient la théophylline, en 1978 [112]. Par la suite, d'autres cas rapportant une élévation des concentrations de théophylline et de sa demi-vie d'élimination au cours d'infections virales respiratoires chez des enfants asthmatiques ont été publiés et associés à des effets indésirables tels que la survenue de crise convulsives, nausées, vomissements et céphalées [113]. Une diminution de la clairance de la théophylline a également été relevée suite à l'injection d'IFN- α [114].

Une augmentation des concentrations de quinine et une diminution de sa clairance lors d'infection à *Plasmodium* a largement été décrite [115], exposant potentiellement les patients à davantage de risques de toxicité, notamment cardiaque.

Partie 4 : Exemples observés dans le cadre de la pandémie de COVID-19

La pandémie de COVID-19 survenue en début d'année 2020 a donné lieu à des surdosages médicamenteux en lien avec une modification de la pharmacocinétique des médicaments par des mécanismes associés à une inflammation importante. Les médicaments utilisés pour la prise en charge de la maladie, et en particulier les inhibiteurs de protéase du VIH, ont également engendré de nombreuses interactions, notamment avec les immunosuppresseurs [116]. Dans certaines situations, ces co-médications peuvent masquer le rôle de l'inflammation dans les modifications pharmacocinétiques observées.

1. COVID 19 et inflammation

Chez les patients atteints de COVID-19, les concentrations de cytokines pro-inflammatoires sont corrélées au niveau de réplication du virus, à la gravité de la maladie et au taux de mortalité [117,118]. La réponse inflammatoire joue un rôle primordial dans la pathogenèse de la maladie [3].

La liaison du virus au TLR provoque la libération de pro-IL-1 β puis l'activation de l'inflammasome et la libération d'IL-1 β mature [119]. D'autre part, le virus se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour pénétrer dans les cellules cibles. Il prend donc la place de l'angiotensine 2 sur son récepteur ACE2, ce qui conduit à son accumulation plasmatique et à l'activation de cytokines tel que l'IL-6 et le TNF- α , via l'activation des récepteurs à l'angiotensine de type 1 (AT1R) par l'angiotensine 2. De plus, la liaison du virus au PRRs conduit à l'activation du NF- κ B et à sa voie de signalisation myd88 aboutissant à l'activation de l'IL-6, du TNF- α et d'autres chémokines. Tous ces mécanismes entraînent l'hyper activation de différentes voies de signalisation pro-inflammatoires conduisant à l'activation de nombreuses cellules inflammatoires

et la sécrétion de cytokines donnant lieu à « l'orage cytokinique » responsable des formes sévères de l'infection [3].

2. Lopinavir

L'association lopinavir/ritonavir indiquée initialement dans le traitement de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été évaluée dans la prise en charge des patients atteints de forme sévère de COVID-19 [120]. Le lopinavir est systématiquement associé au ritonavir, utilisé comme « booster » pharmacocinétique grâce à ses propriétés inhibitrices des cytochromes P450 3A4, permettant d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats du cytochrome auquel il est associé, dont le lopinavir.

Les concentrations de lopinavir mesurées chez les patients COVID-19 sont largement supérieures (x3-4) à celles habituellement retrouvées chez les patients VIH [121-122]. Ces concentrations semblent corrélées aux concentrations de CRP [121]. D'autre part, à posologie identique (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg x2/j), la concentration moyenne de CRP (65 mg/L ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 23 - 107, n=11) pour des concentrations en lopinavir inférieures à 10 mg/L était significativement inférieure à la concentration moyenne de CRP (169 mg/L ; IC 95 % : 136 - 202, n=49) chez les patients avec des concentrations supérieures à 10 mg/L de lopinavir ($p=0,001$) sur les données obtenues au laboratoire de Pharmacologie-Pharmacogénétique et toxicologie du CHUGA.

Le syndrome inflammatoire prédominant dans l'infection à SARS-COV-2 a donc un impact sur les concentrations totales de lopinavir mais celui-ci pourrait être majoritairement lié à l'augmentation de la liaison aux protéines plasmatiques du lopinavir en lien avec l'augmentation de l'orosomucoïde associée à l'inflammation. En effet, le lopinavir est lié à plus de 98 % aux protéines plasmatiques et principalement à l'orosomucoïde. Chez les patients infectés par le VIH, une variation des

concentrations de lopinavir en fonction de l'orosomucoïde a été rapportée, sans impact sur la concentration libre de lopinavir et son activité [123]. Les concentrations libres de lopinavir étant très inférieures à sa concentration inhibitrice 50 vis-à-vis du SARS-COV-2 (124)], une diminution de la posologie de lopinavir n'est donc pas adaptée. Enfin, dans ce contexte, il est probable que la présence de ritonavir masque l'effet inhibiteur de l'inflammation sur la clairance intrinsèque du lopinavir.

3. Immunosuppresseurs

Un cas clinique de surdosage majeur en évérolimus chez un patient transplanté rénal et atteint d'une forme sévère d'infection à SARS-COV-2 a été décrit [125]. Le surdosage est survenu après l'introduction de l'association lopinavir/ritonavir et malgré une réduction de la dose d'évérolimus par anticipation de l'interaction médicamenteuse. L'augmentation des concentrations d'évérolimus peut, d'une part, être attribuée à l'interaction médicamenteuse avec le ritonavir, mais, également être due à l'inflammation très sévère associée à l'infection. Le patient a présenté des toxicités pulmonaire et rénale probablement en lien avec le surdosage [125].

Au CHUGA, nous avons également observé un surdosage en tacrolimus et évérolimus chez une patiente transplantée pulmonaire depuis 2008 et victime de l'infection à SARS-COV-2, malgré une réduction au demi, au préalable, de la dose des immunosuppresseurs après l'introduction du ritonavir/lopinavir utilisée pour la prise en charge de l'infection à SARS-COV-2. L'évolution dans le temps des concentrations résiduelles ajustées sur la dose de tacrolimus/évérolimus, les concentrations de CRP ainsi que le pourcentage d'hématocrite sont représentés sur la figure 4. Les concentrations augmentent en parallèle de l'élévation de la CRP, alors que les variations d'hématocrite sont faibles et n'ont donc pas d'influence sur les concentrations de tacrolimus/évérolimus. Cependant, l'introduction de l'association lopinavir/ritonavir deux jours

avant le premier dosage de tacrolimus et d'évérolimus mettant en évidence des concentrations au-dessus des bornes thérapeutiques contribue également à expliquer ce surdosage. Même s'il n'a pas été rapporté d'effets indésirables à court terme, les variations de concentration sont prédictives de rejet à plus long terme.

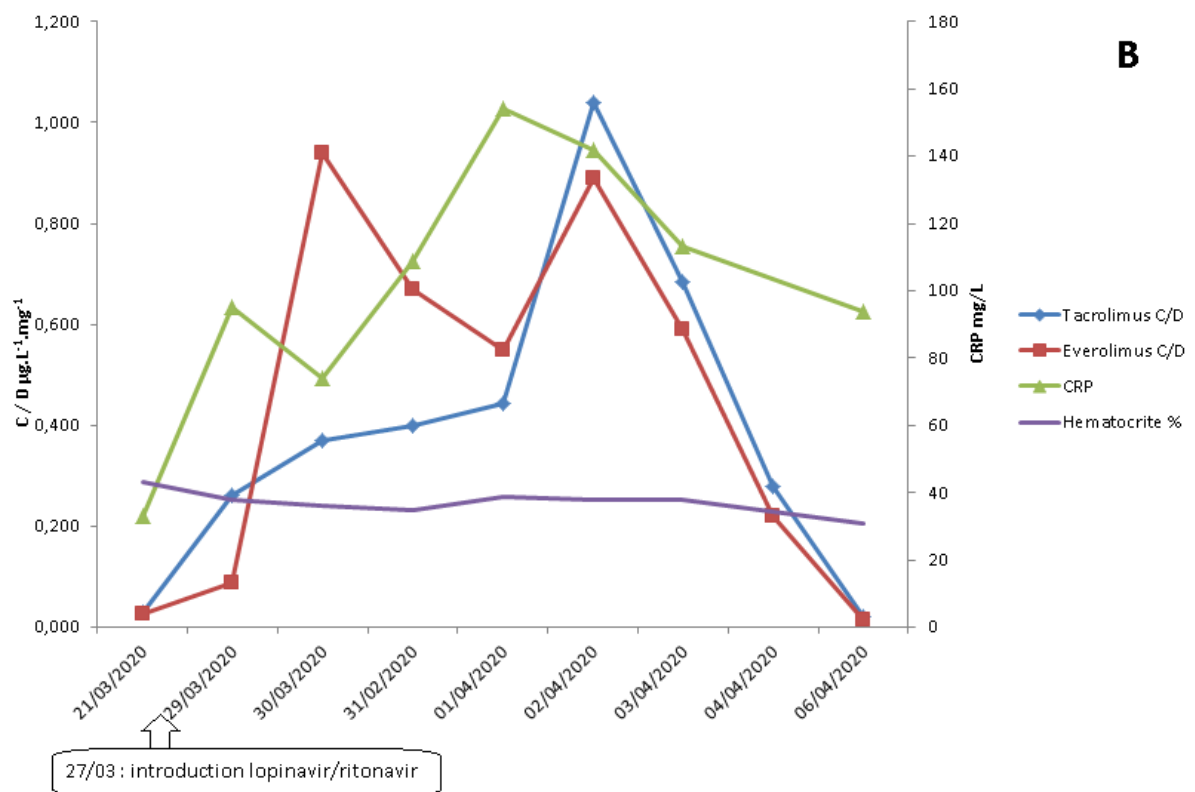
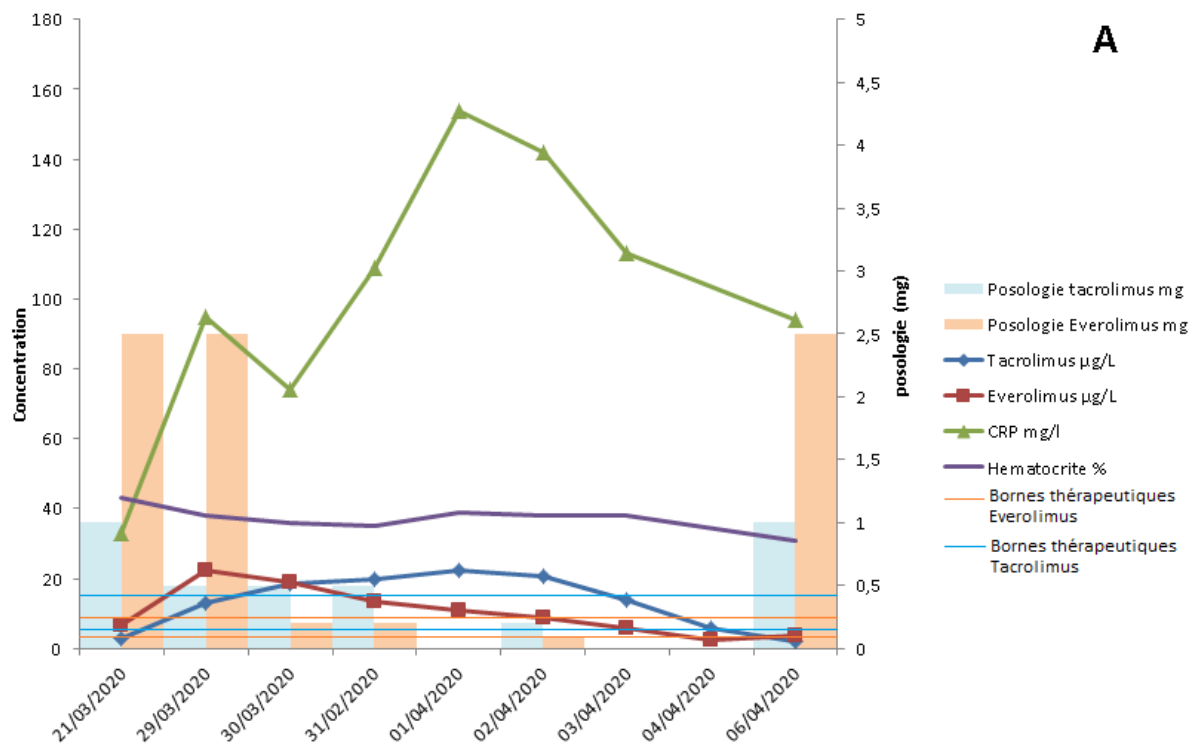


Figure 4 Evolution dans le temps des concentrations résiduelles et des concentrations ajustées sur la dose d'évérolimus et de tacrolimus, ainsi que des concentrations plasmatiques de CRP et de l'hématocrite

4. Midazolam

La pandémie de COVID19 a conduit à un grand nombre d'hospitalisation en service de réanimation.

Le midazolam est très utilisé en soin intensif pour induire la sédation.

Un surdosage de midazolam a été mis en évidence chez un patient présentant un syndrome de détresse respiratoire aigüe associé à l'infection au SARS-COV-2. Admis en réanimation trois jours après le début des symptômes, un dosage de midazolam réalisé six jours après son admission révèle une concentration toxique de l'ordre de 1943 µg/L pour des valeurs normales comprises entre 80 et 250 µg/L. La concentration en CRP était alors de 300 mg/L. La présence d'un syndrome inflammatoire très important peut expliquer l'obtention de telles concentrations. Il est également important de noter que l'association lopinavir/ritonavir a été introduit chez le patient quatre jours après son admission en réanimation et contribue à expliquer des valeurs de concentrations si élevées.

5. Anticoagulants oraux directs (AOD)

Chez 32 patients COVID-19, les concentrations en AOD (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, ou dabigatran) étaient 6 fois plus élevées au cours de l'infection et après introduction d'un traitement antirétroviral (lopinavir/ritonavir ou darunavir) par rapport à celles mesurées avant l'infection [126]. Cette augmentation est liée à l'effet inhibiteur du ritonavir sur le métabolisme des AOD mais l'inflammation liée à l'infection a aussi potentiellement un rôle synergique dans ces modifications pharmacocinétiques.

6. Neuroleptiques

Le traitement par clozapine est associé à un risque supérieur de survenue d'infection, notamment de pneumopathie, et de survenue d'un syndrome inflammatoire [127]. Or l'inflammation peut entraîner une augmentation des concentrations de clozapine. De Leon et al. ont suggéré que les patients COVID-19 traités par clozapine avaient donc plus de risques de développer une forme respiratoire sévère [127]. Une augmentation des concentrations de clozapine a en effet été rapportée chez un patient COVID-19 associée à des signes de toxicité. La lymphopénie induite par l'infection à SARS-CoV-2 a nécessité l'arrêt du traitement lequel a entraîné une rechute des troubles psychotiques [128].

D'autre part, un patient COVID-19 traité par halopéridol, neuroleptique métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et 2D6, a présenté un syndrome malin des neuroleptiques au cours de son infection [129]. Cependant, le lien entre concentration plasmatique en halopéridol et la survenue du syndrome malin n'a pas été objectivé [129].

Conclusion générale

Les données issues de modèles expérimentaux animaux montrent clairement que l'inflammation diminue l'expression et l'activité des principaux cytochromes P450 impliqués dans la biotransformation des médicaments, les cytochromes P450 1A2, 3A4, 2C9 et 2C19.

L'inflammation inhibe les cytochromes P450 de façon séquentielle, via des mécanismes transcriptionnels, post-transcriptionnels et épigénétiques.

Logiquement, une augmentation de l'exposition en médicament substrat de ces cytochromes P450 et à marge thérapeutique étroite est observée chez des patients traités par ces médicaments, à l'occasion d'un épisode inflammatoire aigu et d'importance et peut alors exposer le patient à un risque accru d'évènements indésirables, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Pour les médicaments à faible liaison aux protéines plasmatiques, et en présence de signes de toxicité aiguë, une diminution de la posologie ou des sauts de prises peuvent être souhaitables. L'interprétation du suivi thérapeutique pharmacologique est cependant parfois compliquée par l'augmentation de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques dont la concentration augmente au décours d'un épisode inflammatoire infectieux. Ainsi, pour les médicaments à forte affinité à l'orosomucoïde, une augmentation de la concentration totale (concentration libre plus concentration liée de médicaments) mesurée habituellement dans le cadre du STP reflète principalement une augmentation de la concentration liée de médicament, la concentration libre qui supporte l'activité pharmacologique restant constante. Dans ce contexte, l'adaptation de la dose ne doit pas être guidée par la seule mesure de la concentration totale.

L'effet inhibiteur de l'inflammation sur la clairance intrinsèque des médicaments peut aussi être masqué par la présence de co-médication avec des médicaments présentant de fortes propriétés inhibitrices de l'activité du cytochrome 3A4 comme le ritonavir.

L'inflammation est donc une source majeure de variabilité pharmacocinétique à systématiquement intégrer dans l'interprétation du STP, au même titre que les paramètres physiologiques (âge, grossesse...etc), pharmaceutiques (doses, voies d'administration, co-médications), et doit donc être prise en compte dans les adaptations posologiques personnalisées proposées dans le cadre du STP. Ceci n'est possible que grâce à un dialogue clinico-biologique de qualité entre pharmacologues et cliniciens.

THÈSE SOUTENUE PAR : Anaëlle Chavant

TITRE : Influence de l'inflammation associée à un épisode infectieux aiguë sur la métabolisation des médicaments substrats des cytochromes P450

CONCLUSION :

Les données issues de modèles expérimentaux animaux montrent clairement que l'inflammation diminue l'expression et l'activité des principaux cytochromes P450 impliqués dans la biotransformation des médicaments, les cytochromes P450 1A2, 3A4, 2C9 et 2C19. L'inflammation inhibe les cytochromes P450 de façon séquentielle, via des mécanismes transcriptionnels, post-transcriptionnels et épigénétiques.

Logiquement, une augmentation de l'exposition en médicament substrat de ces cytochromes P450 et à marge thérapeutique étroite est observée chez des patients traités par ces médicaments, à l'occasion d'un épisode inflammatoire aiguë et d'importance et peut alors exposer le patient à un risque accru d'évènements indésirables, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Pour les médicaments à faible liaison aux protéines plasmatiques, et en présence de signes de toxicité aiguë, une diminution de la posologie ou des sauts de prises peuvent être souhaitables. L'interprétation du suivi thérapeutique pharmacologique est cependant parfois compliquée par l'augmentation de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques dont la concentration augmente au décours d'un épisode inflammatoire infectieux. Ainsi, pour les médicaments à forte affinité à l'orosomucoïde, une augmentation de la concentration totale (concentration libre plus concentration liée de médicaments) mesurée habituellement dans le cadre du STP reflète principalement une augmentation de la concentration liée de médicament, la concentration libre qui supporte l'activité pharmacologique restant constante. Dans ce contexte, l'adaptation de la dose ne doit pas être guidée par la seule mesure de la concentration totale.

L'effet inhibiteur de l'inflammation sur la clairance intrinsèque des médicaments peut aussi être masqué par la présence de co-médication avec des médicaments présentant de fortes propriétés inhibitrices de l'activité du cytochrome 3A4 comme le ritonavir.

L'inflammation est donc une source majeure de variabilité pharmacocinétique à systématiquement intégrer dans l'interprétation du STP, au même titre que les paramètres physiologiques (âge, grossesse...etc), pharmaceutiques (doses, voies d'administration, co-médications), et doit donc être prise en compte dans les adaptations posologiques personnalisées proposées dans le cadre du STP. Ceci n'est possible que grâce à un dialogue clinico-biologique de qualité entre pharmacologues et cliniciens.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 31/09/20

LE DOYEN



Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :



C. Ribes

Références

1. Kiss ÁF, Vaskó D, Déri MT, Tóth K, Monostory K. Combination of CYP2C19 genotype with non-genetic factors evoking phenoconversion improves phenotype prediction. *Pharmacol Rep.* 2018 Jun 1;70(3):525–32.
2. Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther.* 2020 Nov;215:107627.
3. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity.* 2020 Apr 19;
4. Huet O, Choukroun G, Mira J. Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation.* 2004 May;13(3):167–75.
5. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004 Feb;40(12):845–59.
6. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science.* 1990 Sep 21;249(4975):1431–3.
7. Cavaillon JM. Cytokines and macrophages. *Biomed Pharmacother.* 1994 Jan;48(10):445–53.
8. Laskin DL, Pendino KJ. Macrophages and Inflammatory Mediators in Tissue Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35(1):655–77.
9. Koj A. The role of interleukin-6 as the hepatocyte stimulating factor in the network of inflammatory cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557:1–8.
10. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):291–304.
11. Cytokines in context. *J Cell Biol.* 1991 Jun 1;113(5):981–6.
12. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today.* 1989 Sep;10(9):299–304.
13. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994 Feb;15(2):74–80.
14. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990 Feb 1;265(3):621–36.
15. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 1996 Nov;1317(2):84–94.
16. Eulenfeld R, Dittrich A, Khouri C, Müller PJ, Mütze B, Wolf A, et al. Interleukin-6 signalling: more than Jaks and STATs. *Eur J Cell Biol.* 2012 Jul;91(6–7):486–95.
17. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013 Dec 12;39(6):1003–18.

18. Bauer M, Press AT, Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr Opin Crit Care*. 2013 Apr;19(2):123–7.
19. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
20. Sproston NR, Ashworth JJ. Rôle de la protéine C-réactive sur les sites d'inflammation et d'infection. *Immunologie*. 2018;754.
21. Moriya N, Kataoka H, Fujino H, Nishikawa J, Kugawa F. Effect of lipopolysaccharide on the xenobiotic-induced expression and activity of hepatic cytochrome P450 in mice. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(4):473–80.
22. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:123–49.
23. Chaluvadi MR, Kinloch RD, Nyagode BA, Richardson TA, Raynor MJ, Sherman M, et al. Regulation of Hepatic Cytochrome P450 Expression in Mice with Intestinal or Systemic Infections of *Citrobacter rodentium*. *Drug Metab Dispos*. 2009 Feb;37(2):366–74.
24. Mimche SM, Nyagode BA, Merrell MD, Lee C-M, Prasanphanich NS, Cummings RD, et al. Hepatic Cytochrome P450s, Phase II Enzymes and Nuclear Receptors Are Downregulated in a Th2 Environment during *Schistosoma mansoni* Infection. *Drug Metab Dispos*. 2014 Jan;42(1):134–40.
25. Mimche SM, Lee C, Liu KH, Mimche PN, Harvey RD, Murphy TJ, et al. A non-lethal malarial infection results in reduced drug metabolizing enzyme expression and drug clearance in mice. *Malar J*. 2019 Jul 12;18(1):234.
26. De-Oliveira ACAX, Poça KS, Totino PRR, Paumgartten FJR. Modulation of Cytochrome P450 2A5 Activity by Lipopolysaccharide: Low-Dose Effects and Non-Monotonic Dose-Response Relationship. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Jan 30;10(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311977/>
27. Mimche PN, Lee CM, Mimche SM, Thapa M, Grakoui A, Henkemeyer M, et al. EphB2 receptor tyrosine kinase promotes hepatic fibrogenesis in mice via activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2018 07;8(1):2532.
28. Richardson TA, Sherman M, Antonovic L, Kardar SS, Strobel HW, Kalman D, et al. Hepatic and Renal Cytochrome P450 Gene Regulation During *Citrobacter rodentium* Infection in Wildtype and Toll-like Receptor 4 Mutant Mice. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2006 Mar;34(3):354–60.
29. Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6: molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2002 Nov;16(13):1799–801.
30. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, Wienkers LC, Slatter JG. Effects of Interleukin-6 (IL-6) and an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody on Drug-Metabolizing Enzymes in Human Hepatocyte Culture. *Drug Metab Dispos*. 2011 Aug 1;39(8):1415–22.

31. Klein M, Kandel B, Klein K, Thomas M, Thasler W, Schwab M. Influence of inflammatory processes on ADME gene expression in human liver and hepatocytes. Poster presented at 17th North American Regional ISSX Meeting. 2011;
32. Nyagode BA, Jahangardi R, Merrell MD, Tansey MG, Morgan ET. Selective effects of a therapeutic protein targeting tumor necrosis factor- α on cytochrome P450 regulation during infectious colitis: implications for disease-dependent drug–drug interactions. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Aug 3];2(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972819/>
33. Kinloch RD, Lee C-M, van Rooijen N, Morgan ET. Selective Role for Tumor Necrosis Factor- α , but Not Interleukin-1 or Kupffer Cells, in Down-Regulation of CYP3A11 and CYP3A25 in Livers of Mice Infected with a Noninvasive Intestinal Pathogen. *Biochem Pharmacol*. 2011 Aug 1;82(3):312–21.
34. Aitken AE, Lee C-M, Morgan ET. Roles of Nitric Oxide in Inflammatory Down-Regulation of Human Cytochromes P450. *Free Radic Biol Med*. 2008 Mar 15;44(6):1161–8.
35. Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier JC, Corcos L, Turlin B, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol*. 1993 Oct;44(4):707–15.
36. Ms H, D M. Effect of influenza immunization on CYP3A4 activity in vivo. *J Clin Pharmacol*. 2003 Dec 1;43(12):1377–81.
37. Aitken AE, Morgan ET. Gene-Specific Effects of Inflammatory Cytokines on Cytochrome P4502C, 2B6 and 3A4 mRNA Levels in Human Hepatocytes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2007 Sep;35(9):1687–93.
38. Nyagode BA, Lee C-M, Morgan ET. Modulation of hepatic cytochrome P450s by *Citrobacter rodentium* infection in interleukin-6- and interferon- γ -null mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Nov;335(2):480–8.
39. Siewert E, Bort R, Kluge R, Heinrich PC, Castell J, Jover R. Hepatic cytochrome P450 down-regulation during aseptic inflammation in the mouse is interleukin 6 dependent. *Hepatology* Baltim Md. 2000 Jul;32(1):49–55.
40. Ashino T, Oguro T, Shioda S, Horai R, Asano M, Sekikawa K, et al. Involvement of interleukin-6 and tumor necrosis factor α in CYP3A11 and 2C29 down-regulation by *Bacillus Calmette-Guerin* and lipopolysaccharide in mouse liver. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2004 Jul 1;32(7):707–14.
41. Tolson AH, Wang H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010 Oct 30;62(13):1238–49.
42. Teng S, Piquette-Miller M. The involvement of the pregnane X receptor in hepatic gene regulation during inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Feb;312(2):841–8.
43. Ruminy P, Gangneux C, Claeysens S, Scotte M, Daveau M, Salier J-P. Gene transcription in hepatocytes during the acute phase of a systemic inflammation: from transcription factors to target genes. *Inflamm Res*. 2001 Aug 1;50(8):383–90.

44. Yang J, Hao C, Yang D, Shi D, Song X, Luan X, et al. Pregnane X receptor is required for interleukin-6 mediated down-regulation of cytochrome P450 3A4 in human hepatocytes. *Toxicol Lett.* 2010 Sep 1;197(3):219–26.
45. Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Reduction in cytochrome P-450 enzyme expression is associated with repression of CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) in mouse liver during the acute phase response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Apr 26;293(1):145–9.
46. Richardson TA, Morgan ET. Hepatic cytochrome P450 gene regulation during endotoxin-induced inflammation in nuclear receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Aug;314(2):703–9.
47. K S, B Y, Co C. Lipopolysaccharide and cecal ligation/puncture differentially affect the subcellular distribution of the pregnane X receptor but consistently cause suppression of its target genes CYP3A. *Shock Augusta Ga.* 2003 May 1;19(5):469–74.
48. Tian Y, Ke S, Denison MS, Rabson AB, Gallo MA. Ah receptor and NF-kappaB interactions, a potential mechanism for dioxin toxicity. *J Biol Chem.* 1999 Jan 1;274(1):510–5.
49. Zhou C, Tabb MM, Nelson EL, Grün F, Verma S, Sadatrafiei A, et al. Mutual repression between steroid and xenobiotic receptor and NF-kappaB signaling pathways links xenobiotic metabolism and inflammation. *J Clin Invest.* 2006 Aug;116(8):2280–9.
50. Zordoky BNM, El-Kadi AOS. Role of NF-kappaB in the regulation of cytochrome P450 enzymes. *Curr Drug Metab.* 2009 Feb;10(2):164–78.
51. Jover R, Moya M, Gómez-Lechón MJ. Transcriptional regulation of cytochrome p450 genes by the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4-alpha. *Curr Drug Metab.* 2009 Jun;10(5):508–19.
52. McGehee RE, Ronis MJ, Badger TM. Regulation of the hepatic CYP 2E1 gene during chronic alcohol exposure: lack of an ethanol response element in the proximal 5'-flanking sequence. *DNA Cell Biol.* 1997 Jun;16(6):725–36.
53. Roe AL, Poloyac SM, Howard G, Shedlofsky SI, Blouin RA. The effect of endotoxin on hepatocyte nuclear factor 1 nuclear protein binding: potential implications on CYP2E1 expression in the rat. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(10):1365–71.
54. Park SH, Waxman DJ. Inhibitory cross-talk between STAT5b and liver nuclear factor HNF3beta: impact on the regulation of growth hormone pulse-stimulated, male-specific liver cytochrome P-450 gene expression. *J Biol Chem.* 2001 Nov 16;276(46):43031–9.
55. Cheng P-Y, Wang M, Morgan E. Rapid Transcriptional Suppression of Rat Cytochrome P450 Genes by Endotoxin Treatment and Its Inhibition by Curcumin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Jan 1;307:1205–12.
56. Murray M, Cui PH, Zhou F. Roles of mitogen-activated protein kinases in the regulation of CYP genes. *Curr Drug Metab.* 2010 Dec;11(10):850–8.
57. Koike C, Moore R, Negishi M. Extracellular Signal-Regulated Kinase Is an Endogenous Signal Retaining the Nuclear Constitutive Active/Androstane Receptor (CAR) in the Cytoplasm of Mouse Primary Hepatocytes. *Mol Pharmacol.* 2007 May;71(5):1217–21.

58. Keller R, Klein M, Thomas M, Dräger A, Metzger U, Templin MF, et al. Coordinating Role of RXR α in Downregulating Hepatic Detoxification during Inflammation Revealed by Fuzzy-Logic Modeling. *PLOS Comput Biol*. 2016 Jan 4;12(1):e1004431.
59. Staudinger JL, Lichti K. Cell Signaling and Nuclear Receptors: New Opportunities for Molecular Pharmaceuticals in Liver Disease. *Mol Pharm*. 2008 Feb 1;5(1):17–34.
60. Febvre-James M, Bruyère A, Le Vée M, Fardel O. The JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib Reverses Interleukin-6-Mediated Suppression of Drug-Detoxifying Proteins in Cultured Human Hepatocytes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2018;46(2):131–40.
61. Carlson TJ, Billings RE. Role of nitric oxide in the cytokine-mediated regulation of cytochrome P-450. *Mol Pharmacol*. 1996 May 1;49(5):796–801.
62. Lee C-M, Kim B-Y, Li L, Morgan ET. Nitric oxide-dependent proteasomal degradation of cytochrome P450 2B proteins. *J Biol Chem*. 2008 Jan 11;283(2):889–98.
63. Lee C-M, Pohl J, Morgan ET. Dual mechanisms of CYP3A protein regulation by proinflammatory cytokine stimulation in primary hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2009 Apr;37(4):865–72.
64. Sewer MB, Barclay TB, Morgan ET. Down-Regulation of Cytochrome P450 mRNAs and Proteins in Mice Lacking a Functional NOS2 Gene. *Mol Pharmacol*. 1998 Aug 1;54(2):273–9.
65. Xu D-X, Wei W, Sun M-F, Wei L-Z, Wang J-P. Melatonin attenuates lipopolysaccharide-induced down-regulation of pregnane X receptor and its target gene CYP3A in mouse liver. *J Pineal Res*. 2005 Jan;38(1):27–34.
66. Xu D-X, Wei W, Sun M-F, Wu C-Y, Wang J-P, Wei L-Z, et al. Kupffer cells and reactive oxygen species partially mediate lipopolysaccharide-induced downregulation of nuclear receptor pregnane x receptor and its target gene CYP3a in mouse liver. *Free Radic Biol Med*. 2004 Jul 1;37(1):10–22.
67. Lee C, Lee B, Arnold SL, Isoherranen N, Morgan ET. Nitric oxide and interleukin-1 β stimulate the proteasome-independent degradation of the retinoic acid hydroxylase CYP2C22 in primary rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Jan;348(1):141–52.
68. Lee C-M, Tripathi S, Morgan ET. Nitric oxide-regulated proteolysis of human CYP2B6 via the ubiquitin-proteasome system. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:478–86.
69. Hara H, Adachi T. Contribution of hepatocyte nuclear factor-4 to down-regulation of CYP2D6 gene expression by nitric oxide. *Mol Pharmacol*. 2002 Jan;61(1):194–200.
70. Vossen C, Erard M. Down-regulation of nuclear receptor DNA-binding activity by nitric oxide--HNF4 as a model system. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2002 Oct;8(10):RA217-220.
71. Sabunciyan S, Maher B, Bahn S, Dickerson F, Yolken RH. Association of DNA Methylation with Acute Mania and Inflammatory Markers. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132001.
72. Yu A-M, Pan Y-Z. Noncoding microRNAs: small RNAs play a big role in regulation of ADME? *Acta Pharm Sin B*. 2012 Apr;2(2):93–101.

73. Yokoi T, Nakajima M. microRNAs as mediators of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:377–400.
74. Lamba V, Ghodke Y, Guan W, Tracy TS. microRNA-34a is associated with expression of key hepatic transcription factors and cytochromes P450. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Mar 7;445(2):404–11.
75. Rieger JK, Klein K, Winter S, Zanger UM. Expression variability of absorption, distribution, metabolism, excretion-related microRNAs in human liver: influence of nongenetic factors and association with gene expression. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2013 Oct;41(10):1752–62.
76. Rieger JK, Reutter S, Hofmann U, Schwab M, Zanger UM. Inflammation-associated microRNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2015 Jun;43(6):884–8.
77. Zeng L, Chen Y, Wang Y, Yu L-R, Knox B, Chen J, et al. MicroRNA hsa-miR-370-3p suppresses the expression and induction of CYP2D6 by facilitating mRNA degradation. *Biochem Pharmacol.* 2017 Sep 15;140:139–49.
78. Hrycay EG, Bandiera SM. Expression, function and regulation of mouse cytochrome P450 enzymes: comparison with human P450 enzymes. *Curr Drug Metab.* 2009 Dec;10(10):1151–83.
79. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Serum C-reactive protein levels affect the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma.* 2017 Mar 17;58(11):2731–3.
80. Gautier-Veyret E, Truffot A, Bailly S, Fonrose X, Thiebaut-Bertrand A, Tonini J, et al. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019 Apr;33(2):232–8.
81. Encalada Ventura MA, van Wanrooy MJP, Span LFR, Rodgers MGG, van den Heuvel ER, Uges DRA, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Inflammation on Voriconazole Trough Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Apr 22;60(5):2727–31.
82. van Wanrooy MJP, Span LFR, Rodgers MGG, van den Heuvel ER, Uges DRA, van der Werf TS, et al. Inflammation Is Associated with Voriconazole Trough Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Dec;58(12):7098–101.
83. Encalada Ventura MA, Span LFR, van den Heuvel ER, Groothuis GMM, Alffenaar J-WC. Influence of inflammation on voriconazole metabolism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May;59(5):2942–3.
84. Veringa A, Ter Avest M, Span LFR, van den Heuvel ER, Touw DJ, Zijlstra JG, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):261–7.
85. Naito T, Yamada T, Mino Y, Kawakami J. Impact of inflammation and concomitant glucocorticoid administration on plasma concentration of triazole antifungals in immunocompromised patients. *Clin Chim Acta.* 2015 Feb;441:127–32.

86. Niioka T, Fujishima N, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Nara M, et al. Relationship Between the CYP2C19 Phenotype Using the Voriconazole-to-Voriconazole N-Oxide Plasma Concentration Ratio and Demographic and Clinical Characteristics of Japanese Patients With Different CYP2C19 Genotypes. *Ther Drug Monit.* 2017;39(5):514–21.
87. Vreugdenhil B, van der Velden WJFM, Feuth T, Kox M, Pickkers P, van de Veerdonk FL, et al. Moderate correlation between systemic IL-6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):1980–8.
88. Mafuru M, Wu S, He S, Lu X, Huang J, Jiang H. The Influence of Proinflammatory Cytokines on Voriconazole Trough Concentration in Patients With Different Forms of Hematologic Disorders. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(10):1340–50.
89. Märtson A-G, Veringa A, Bakker M, van den Heuvel ER, Touw DJ, van der Werf TS, et al. Posaconazole trough concentrations are not influenced by inflammation: A prospective study. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Mar;53(3):325–9.
90. de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Sep;27(6):1059–63.
91. Haack MJ, Bak MLFJ, Beurskens R, Maes M, Stolk LML, Delespaul PAEG. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2003 Oct;13(5):381–5.
92. Jecel J, Michel TM, Gutknecht L, Schmidt D, Pfuhlmann B, Jabs BE. Toxic clozapine serum levels during acute urinary tract infection: a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Feb;60(12):909–10.
93. Ruan C-J, Zhang X-L, Guo W, Li W-B, Zhuang H-Y, Li Y-Q, et al. Two cases of high serum clozapine concentrations occurring during inflammation in Chinese patients. *Int J Psychiatry Med.* 2018;53(4):292–305.
94. Pfuhlmann B, Hiemke C, Unterecker S, Burger R, Schmidtke A, Riederer P, et al. Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Aug;29(4):392–4.
95. Hefner G, Shams MEE, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 May;233(9):1695–705.
96. Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A puzzling case of increased serum clozapine levels in a patient with inflammation and infection. *Ther Drug Monit.* 2012 Oct;34(5):489–92.
97. Helland A, Habib S, Ulvestad L, Spigset O. Systemic Inflammation Complicates the Interpretation of Therapeutic Drug Monitoring of Risperidone: *J Clin Psychopharmacol.* 2018 Jun;38(3):263–5.
98. Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, et al. Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel. *Ther Drug Monit.* 2018;40(6):725–9.

99. Vet NJ, Brussee JM, de Hoog M, Mooij MG, Verlaat CWM, Jerchel IS, et al. Inflammation and Organ Failure Severely Affect Midazolam Clearance in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jul;194(1):58–66.
100. Franken LG, de Winter BCM, Masman AD, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, et al. Population pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):320–30.
101. Swart EL, Zuideveld KP, De Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RMJ. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Feb 1;57(2):135–45.
102. Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, Kirkels JH, Verhaar MC, Donker DW, et al. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Sep;15(9):2301–13.
103. Nakamura A, Amada N, Haga I, Tokodai K, Kashiwadate T. Effects of elevated tacrolimus trough levels in association with infectious enteritis on graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(2):592–4.
104. Sato K, Amada N, Sato T, Miura S, Ohashi Y, Sekiguchi S, et al. Severe elevations of FK506 blood concentration due to diarrhea in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2004;18(5):585–90.
105. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Jun;5(6):1383–91.
106. Maezono S, Sugimoto K, Sakamoto K, Ohmori M, Hishikawa S, Mizuta K, et al. Elevated blood concentrations of calcineurin inhibitors during diarrheal episode in pediatric liver transplant recipients: involvement of the suppression of intestinal cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun;9(3):315–23.
107. Bonneville E, Gautier-Veyret E, Ihl C, Hilleret M-N, Baudrant M, Fonrose X, et al. Unexpected overdose blood concentration of tacrolimus: Keep in mind the role of inflammation. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. [cited 2020 Aug 4];n/a(n/a). Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14292>
108. Sikma MA, Hunault CC, Van Maarseveen EM, Huitema ADR, Van de Graaf EA, Kirkels JH, et al. High Variability of Whole-Blood Tacrolimus Pharmacokinetics Early After Thoracic Organ Transplantation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020 Feb 1;45(1):123–34.
109. Rayar M, Tron C, Jézéquel C, Beaurepaire JM, Petitcollin A, Housel-Debry P, et al. High Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period After Liver Transplantation Is Associated With Poorer Outcomes. *Transplantation*. 2018;102(3):e108–14.
110. Chen YL, Le Vraux V, Leneuve A, Dreyfus F, Stheneur A, Florentin I, et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1994 Jun;55(6):649–60.

111. Mizuno T, O'Brien MM, Vinks AA. Significant effect of infection and food intake on sirolimus pharmacokinetics and exposure in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pharm Sci.* 2019 Feb 1;128:209–14.
112. Chang KC, Bell TD, Lauer BA, Chai H. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet Lond Engl.* 1978 May 27;1(8074):1132–3.
113. Kraemer MJ, Furukawa CT, Koup JR, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW. Altered Theophylline Clearance During an Influenza B Outbreak. *Pediatrics.* 1982 Apr 1;69(4):476–80.
114. Williams StephenJ, Baird-Lambert JudithA, Farrell GeoffreyC. INHIBITION OF THEOPHYLLINE METABOLISM BY INTERFERON. *The Lancet.* 1987 Oct;330(8565):939–41.
115. Morgan ET, Dempsey JL, Mimche SM, Lamb TJ, Kulkarni S, Cui JY, et al. Physiological Regulation of Drug Metabolism and Transport: Pregnancy, Microbiome, Inflammation, Infection, and Fasting. *Drug Metab Dispos.* 2018 May;46(5):503–13.
116. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, Bergan S, Moes DJAR, Molinaro M, et al. Pharmacologic Treatment of Transplant Recipients Infected With SARS-CoV-2: Considerations Regarding Therapeutic Drug Monitoring and Drug–Drug Interactions. *Ther Drug Monit [Internet].* 2020 Apr 23; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188032/>
117. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607–13.
118. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497–506.
119. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 14;34(2).
120. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787–99.
121. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med [Internet].* 2020 May 12; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1550>
122. Lê MP, Jaquet P, Patrier J, Wicky P-H, Le Hingrat Q, Veyrier M, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir oral solution to treat COVID-19 in mechanically ventilated ICU patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jul 20;
123. Ofotokun I, Lennox JL, Eaton ME, Ritchie JC, Easley KA, Masalovich SE, et al. Immune Activation Mediated Change in Alpha-1-Acid Glycoprotein: Impact on Total and Free Lopinavir Plasma Exposure. *J Clin Pharmacol.* 2011 Nov;51(11):1539–48.
124. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104786.

125. Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, Janson JA, van Gelder T, Alwayn IPJ, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: A focus on pharmacokinetics. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Apr 26;n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15943>
126. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 Jul 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264501/>
127. de Leon J, Ruan C-J, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2020 Jul 29];33(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199914/>
128. Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 Infection May Cause Clozapine Intoxication: Case Report and Discussion. *Schizophr Bull* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2020 Jul 29]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313764/>
129. Kajani R, Apramian A, Vega A, Ubhayakar N, Xu P, Liu A. Neuroleptic malignant syndrome in a COVID-19 patient. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:28–9.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé

Anaëlle Chavant

INFLUENCE DE L'INFLAMMATION ASSOCIEE A UN EPISODE INFECTIEUX AIGU SUR LA METABOLISATION DES MEDICAMENTS SUBSTRATS DES CYTOCHROMES P450

Afin de personnaliser la prise en charge médicamenteuse, il est important d'identifier les facteurs de variabilité pharmacocinétique, en particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé.

L'inflammation, réaction de protection contre les infections et blessures aiguës, contribue aux variabilités intra et interindividuelles de l'exposition aux médicaments en modulant l'activité d'enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, et en modifiant leur liaison aux protéines plasmatiques.

Pour mieux comprendre la variabilité d'exposition aux médicaments, il est important de connaître l'impact de l'inflammation sur le métabolisme des médicaments et les conséquences cliniques. Ce travail présente d'abord, les mécanismes moléculaires par lesquels l'inflammation peut inhiber les enzymes du métabolisme des médicaments, puis, rapporte les conséquences de la survenue d'événements inflammatoires infectieux sur l'exposition aux médicaments à marge thérapeutique étroite et substrats des cytochromes P450, ainsi que les conséquences cliniques qui en découlent. Enfin, dans le contexte de la pandémie de l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19), pathologie associée à une inflammation aiguë importante, nous avons rapporté des exemples de modifications pharmacocinétiques de médicaments à marge thérapeutique étroite observées chez des patients COVID-19.

Mots-clés : inflammation, pharmacocinétique, suivi thérapeutique pharmacologique, métabolisation

Filière : Biologie médicale